

Fisiopatologia del metabolismo glucidico in gravidanza

Dott.ssa Rita Cavani
Diabetologia USL Modena

Cesena 10 Aprile 2010



Dipartimento Medicina Metabolica
Prof. C. Carani

La Gravidanza è caratterizzata da un
rimaneggiamento
endocrino-metabolico.

Questi adattamenti sono necessari per garantire
l'apporto di nutrienti al feto e per una
adeguata preparazione dell'organismo materno
al parto e alla lattazione



Metabolismo energetico in gravidanza:

- Riduzione della sensibilità insulinica
- Aumento della secrezione Beta cellulare
- Un modesto aumento delle glicemie post prandiali
- Alterazioni dei livelli circolanti di FFA, colesterolo, trigliceridi, fosfolipidi
- Accumulo di grasso nel tessuto sottocutaneo

Insulino-resistenza:

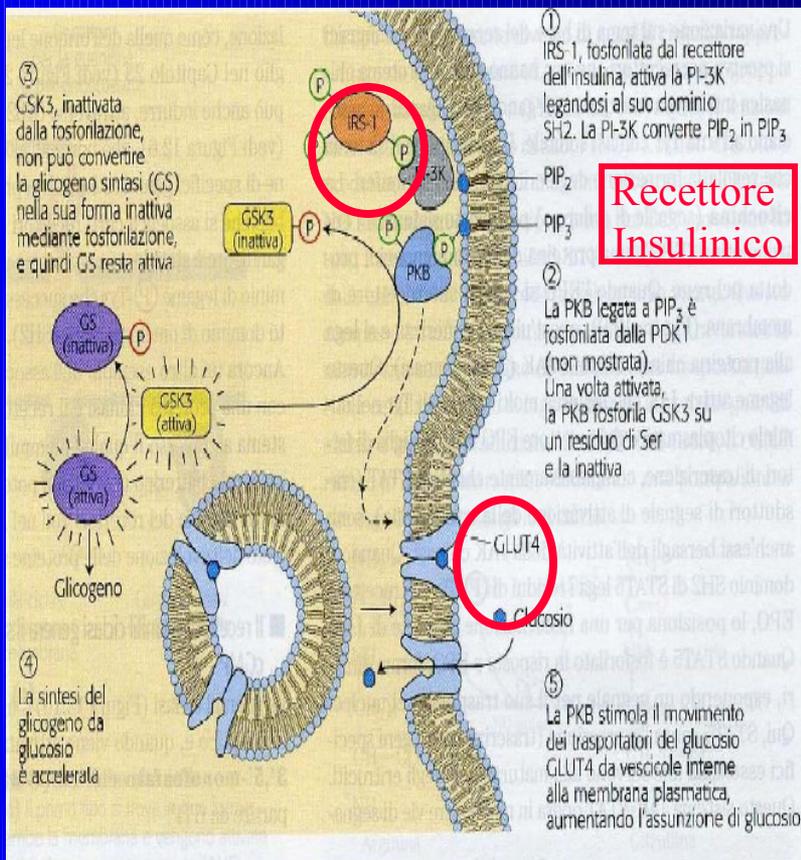
INSULINO-RESISTENZA = condizione in cui normali concentrazioni di insulina determinano una risposta biologica inferiore alla norma, sia per una minore sensibilità all'insulina che per una ridotta azione. (Khan)



Insulino-resistenza in gravidanza:

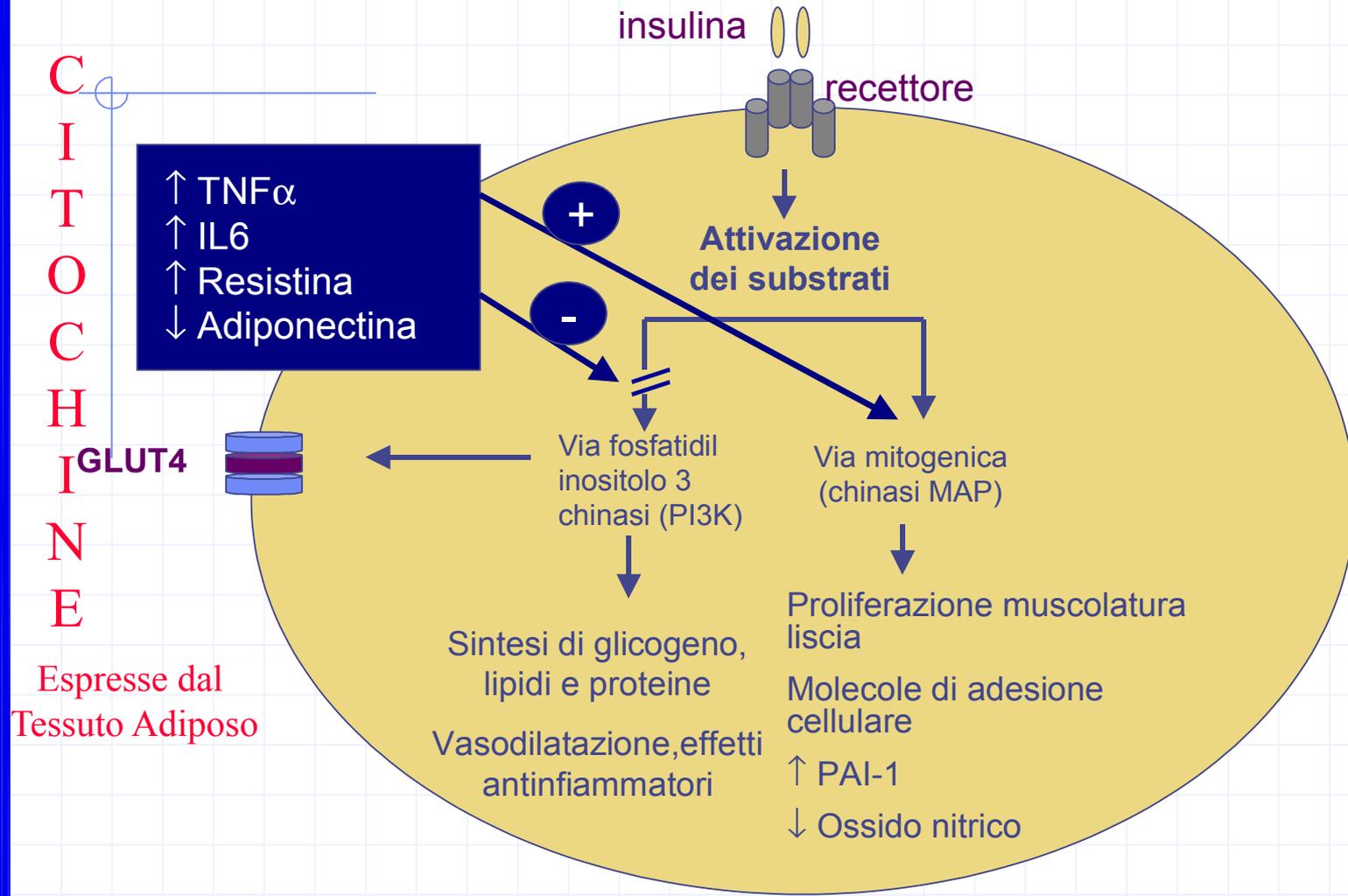
- Si instaura nel corso della gravidanza ed è più spiccata a livello tessuto muscolare e adiposo
- Determina lieve iperglicemia post prandiale
- Favorisce l'utilizzo di substrati di pronto impiego (CH) da parte del feto
- E' correlata ai livelli di TNFalfa, citochina prodotta dal tessuto adiposo e associata alla massa grassa materna

Insulino-resistenza

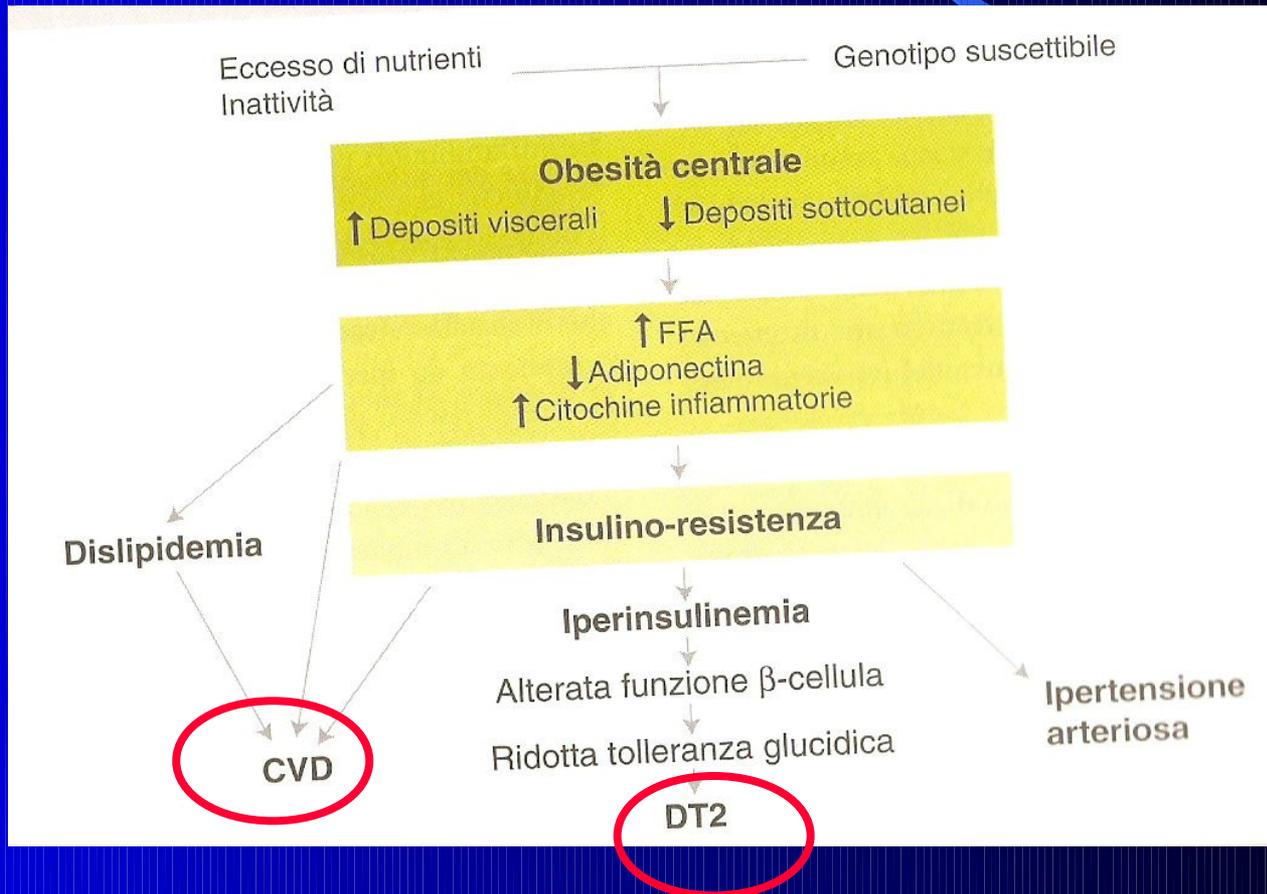


- Coinvolge le tappe post recettoriali
- Riduce il trasporto (GLUT4) e il metabolismo del glucosio nei tessuti insulino-sensibili
- Alterazioni osservabili nel DM2

2 dei principali meccanismi recettoriali insulinici

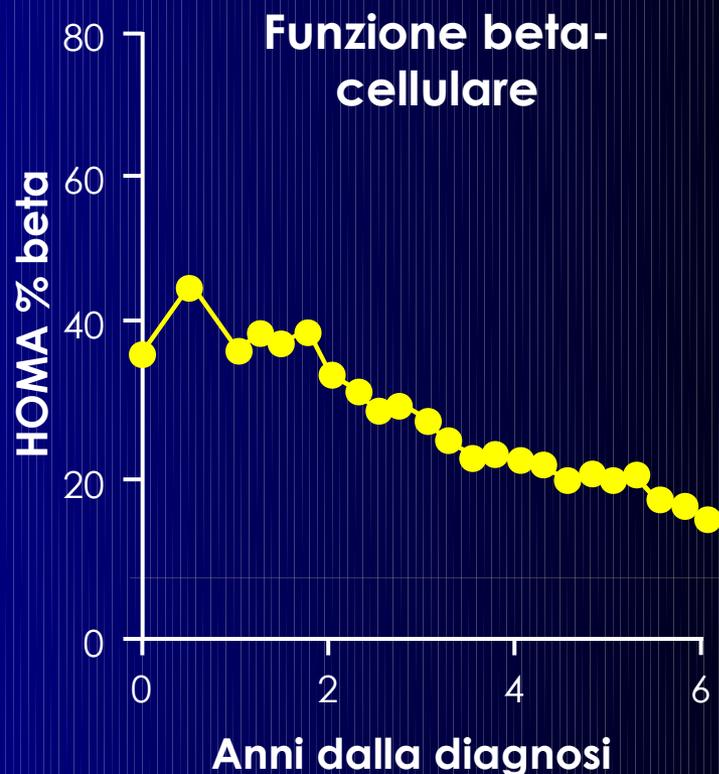
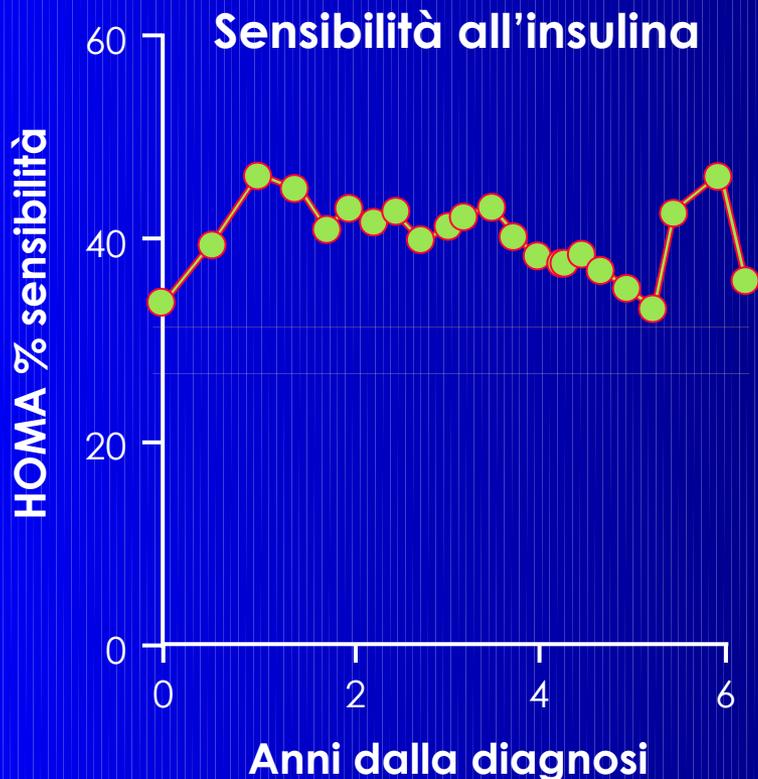


Meccanismi delle patologie correlate all'obesità



Studio Belfast Diet

Nel diabete di tipo 2 la funzione β -cellulare si riduce progressivamente nel tempo mentre l'insulino-resistenza resta stabile



Dati derivanti dai primi 6 anni del follow-up a 10 anni dello studio Belfast Diet: dati relativi a 67 pazienti con diabete di tipo 2 neo-diagnosticati (N=432) nei quali si è resa necessaria una terapia ipoglicemizzante orale o insulinica in seguito al fallimento del regime dietetico nell'arco di tempo compreso fra gli anni 5 e 7 dello studio

HOMA=Homeostasis Model Assessment; dati espressi in percentuali rispetto ai valori riscontrati in una popolazione di riferimento di soggetti non diabetici magri

Adattato da Levy J et al *Diabet Med* 1998;15:290-296.

Secrezione insulinica:

- Aumenta progressivamente dal 1° trimestre fino a raggiungere il max nel 3° trimestre per tornare a valori normali dopo il parto
- La risposta insulinica dopo OGTT è aumentata nella prima fase ,non nella seconda fase
- Nel GDM manca l'aumento secretorio della prima fase (fase compromessa anche nel DM2)
- I livelli di proinsulina sono aumentati, espressione di stress secretorio: le Beta cellule vanno incontro a ipertrofia e iperplasia

Effetti degli ormoni della gravidanza sul metabolismo glucidico

Ormoni	Azioni
Estrogeni	↑ Concentrazione insulinica ↑ Legame insulina recettore
Progesterone	↓ Trasporto del glucosio ↓ Legame insulinico al recettore ↓ Soppressione insulinica della neoglucogenesi
Cortisolo	↑ Insulino resistenza per: - Fosforilazione del recettore insulinico ↓ - IRS1
Ormoni lattogeni placentari (hPL,GH,PRL)	↓ Sensibilità insulinica ↑ Sintesi insulinica ↑ Secrezione insulinica ↑ Proliferazione delle Beta cellule

Effetti della gravidanza sul metabolismo glucidico

<p>Glicemia</p>	<p>↓ Glicemia a digiuno</p> <p>↑ Glicemia post prandiale</p>
<p>Secrezione insulinica</p>	<p>↑ Gravidanza normale ↑ GDM</p> <p>Dopo stimolo glucidico:</p> <p>↑ ↑ Gravidanza normale ↑ GDM</p> <p>1a fase</p> <p>↑ ↑ Gravidanza normale ↑ GDM</p> <p>2a fase</p> <p>↑ Gravidanza normale ↑ GDM</p>
<p>Insulino-resistenza</p>	<p>↑ Gravidanza normale ↑ ↑ GDM</p> <p>sede : tessuto muscolare</p> <p>Meccanismi cellulari:</p> <p>↓ Att. Tirosinocinasica</p> <p>↓ IRS1</p> <p>↑ TNFalfa</p> <p>↓ GLUT4</p>

Diabete Gestazionale

- Riduzione della sensibilità insulinica
- +
- Riduzione della secrezione insulinica
- a fronte delle aumentate richieste
- Aumento insulinoresistenza
- +
- Deficit Beta cellulare
- =
- Diabete tipo 2

Rischio di progressione da GDM al Diabete conclamato è del 2-3% all'anno



Metabolismo lipidico in gravidanza:

- Aumento FFA, Trigliceridi, colesterolo, Lp, fosfolipidi
- Per la sintesi placentare degli ormoni steroidei e la formazione delle membrane cellulari
- Aumenta Colest HDL per effetto degli estrogeni
- Aumentano i TG per riduzione LPL secondaria a insulinoresistenza (aumentano anche LDL)
- Nel GDM vi è una dislipemia coerente con insulinoresistenza
- Il passaggio di FFA attraverso la placenta può contribuire alla macrosomia

Metabolismo lipidico:

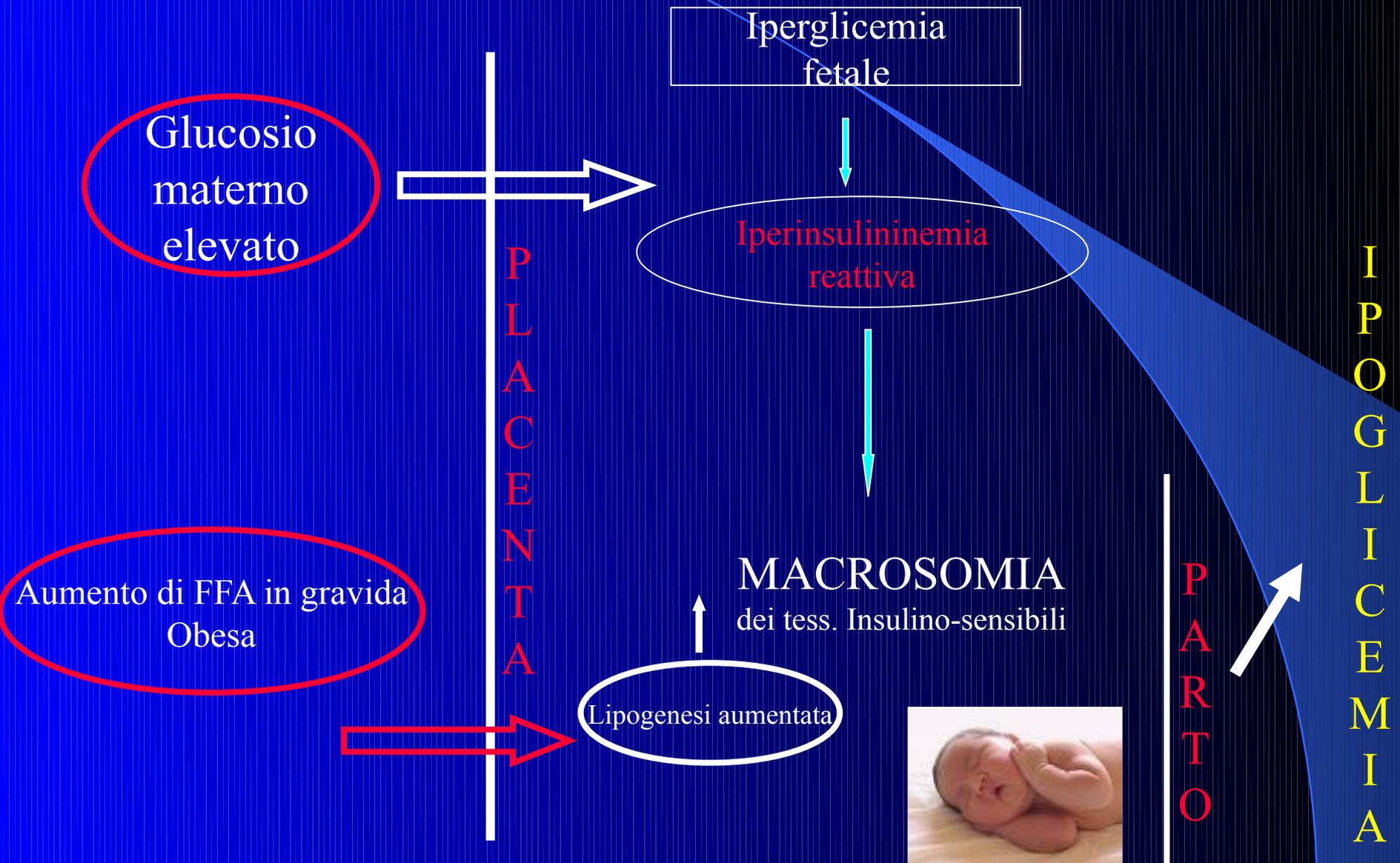
- La madre utilizza lipidi come fonte energetica, risparmiando glucosio ed Aminoacidi a favore del feto
- Con il digiuno, si verifica un'ossidazione lipidica con produzione di corpi chetonici (favorita in gravidanza da riduzione della glicemia, dell'insulina e dall'aumento di ac.grassi) e un risparmio proteico
- In gravidanza si verifica un "digiuno accelerato" con aumento dei cc che attraversano la placenta e si rendono disponibili per l'ossidazione epatica e cerebrale del feto
- Questo è un effetto dannoso per lo sviluppo psiconeurologico della prole
- Prevenire la chetosi da digiuno in gravidanza!



Metabolismo proteico

- Gli AA circolanti sono diminuiti:
- Per aumento gluconeogenesi
- Per alterazione del volume di distribuzione
- Vi è una condizione anabolica materna e fetale (utero, mammelle, tessuto adiposo, fluidi extracellulari che nella madre sono responsabili del 60% di incremento ponderale)
- AA sono trasferiti al feto per esigenze nutrizionali e strutturali

Alterazioni metaboliche materne e morbilità neonatale





Conclusioni:

- L'esposizione ad un alterato "ambiente" glicemico in gravidanza per predisposizioni genetiche (familiarità per DM2) o fattori ambientali (obesità) ha effetti su madre e figlio che vanno oltre la gravidanza stessa
- Madre: rischio di sviluppare DM2
- Figlio: vi è un aumento di obesità, ridotta tolleranza glicidica e DM
- Prevenire iperglicemia in gravidanza e sottoporre a follow up sia madre che figli!!